

Aus dem Pathologischen Institut der Universität
Erlangen, Direktor: Prof.Dr.E.Müller

Die Beurteilung von Leberpunktaten unter Berücksichti-
gung der Abgrenzung einer chronischen Hepatitis
vom Phasenbild einer abklingenden Hepatitis.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
zu
ERLANGEN

1961

Vorgelegt von
Dieter Weichmann
aus
Weißenburg/Bay.



1. Referent: Priv.-Doz. Dr. K. Elster

2. Referent: Prof. Dr. E. Müller

Dekan: Prof. Dr. E. Schreck

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Mai 1961

ACTA HEPATO-SPLENOLOGICA

Redactores: R. MANCKE, Rendsburg und H. BEGEMANN, München
GEORG THIEME VERLAG, Stuttgart

VOL. 9

STUTTGART, JULI/AUGUST 1962

NO. 4

*Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. E. Müller)*

Die Beurteilung von Leberpunktaten unter Berücksichtigung der Abgrenzung einer chronischen Hepatitis vom Phasenbild der abklingenden Hepatitis

Von K. ELSTER und D. WEICHMANN *

Mit 11 Abbildungen

Seit Anwendung der intravitalen Aspirationsbiopsie der Leber von ROHOLM, KRARUP und IVERSEN, die anfänglich die „blinde Punktion“ durchführten, und KALK, BRÜHL und SIEKE (zit. n. KETTLER) (1), die der „gezielten Punktion“ den Vorzug gaben, wurde es möglich, die Erforschung der Pathogenese von Lebererkrankungen auf eine breitere Basis zu stellen. Die Untersuchung von Punktionszylindern ermöglichte somit, einen Krankheitsprozeß auch morphologisch in seinen Verlaufsphasen beobachten und erkennen zu können.

Von klinischer Seite sind pathogenetische Probleme der Hepatitis epidemica und der Serumhepatitis, was Symptomatik und Verlauf betreffen, weitgehend geklärt. So ist es verständlich, daß bisher eine Einteilung der einzelnen Krankheitsphasen vorwiegend vom klinischen Standpunkt aus erfolgte.

* D 29

Seit Einführung der Leberpunktion sind jedoch auch von pathologisch-anatomischer Seite zahlreiche Arbeiten über die Morphologie der Hepatitis erschienen. Die Hepatitis epidemica wurde in ihrem Verlauf vom akuten Stadium bis zur restitutio ad integrum verfolgt. Andererseits konnte die Entwicklung einer posthepatitischen Zirrhose in ihrem Phasenverlauf beobachtet werden. Trotz dieses zweifellos bedeutenden Fortschrittes in der morphologischen Verifizierung der Leberparenchymerkrankungen bleiben jedoch noch manche Fragen offen. Es sind dies Fragen, deren Beantwortung mit der Problematik der Beurteilung des „Augenblicksbildes“ des histologischen Schnittes belastet ist. Gewiß geben Verlaufskontrollen, also Mehrfachpunktionen in gewissen zeitlichen Abständen, einen Einblick in einen Krankheitsablauf, doch können *einzelne* Phasenbilder trotz morphologischer Identität genetisch gesehen verschiedenen Krankheitsprozessen zugehören. Dieses soll ein Zitat aus dem KAUFFMANNschen Lehrbuch der speziellen Pathologie (1) verdeutlichen.

Dort heißt es bei der Besprechung der Proliferation der retikulo-endothelialen Elemente im Ablauf der Hepatitis unter anderem: „Diese Zellanhäufungen . . . überdauern ebenfalls den ganzen Krankheitsverlauf und gelten im Verein mit den periportal infiltrierten als das Charakteristikum der *chronischen bzw. als die am längsten bestehenden bleibenden Residuen der abklingenden Erkrankung.*“

Es wird hier also zwei Krankheitsbildern, deren Genese durchaus unterschiedlich sein kann und die auch in ihrem Verlauf verschiedenartig sind, nämlich der akuten Hepatitis in der abklingenden Phase und der chronischen Hepatitis, das gleiche morphologische Substrat als Charakteristikum unterstellt.

Inwieweit überhaupt Charakteristika der einzelnen Krankheitsphasen aus einem Leberpunktat zu erkennen sind, welcher Aussagewert dem histologischen Befund zur Klärung genetischer Zusammenhänge in der gerade vorliegenden Krankheitsphase zukommt und bis zu welchem Grade man in der Lage ist, allein vom morphologischen Befund her die Abgrenzung einer chronischen Hepatitis von dem Phasenbild der abklingenden Hepatitis zu vollziehen, soll anhand unserer Untersuchungsergebnisse diskutiert werden.

Material und Methode

Untersucht wurden Leberpunktate des Einsendegutes*. Diese wurden nach Fixation in üblicher Weise in Paraffin eingebettet. Bei genügender Größe des Punktates wurde vor der Einbettung ein Teil des Zylinders im Gefrierverfahren geschnitten, um eine Fettfärbung durchführen zu können. Die Paraffinschnitte wurden in der Regel mit Hämatoxylin-Eosin und VAN GIESON gefärbt. Obligat wurde eine Berliner-Blau-Reaktion durchgeführt. Die Auswertung der Leberpunktate erfolgte lichtmikroskopisch nach folgenden Kriterien (Abkürzungen beziehen sich auf nachfolgende Tabellen):

- A. Beschaffenheit der Parenchymzellen (Leberepithelien)
 - a) Zytoplasmen: Azidophilie (Az.), Pigmente, Verfettung
 - b) Kerne: Größenunterschiede, Vakuolen, Schrumpfung
 - c) Totalnekrose (Ne.)
- B. Zustand der Sinusoide
 - a) Weite
 - b) Blutfülle

* Med. Univ.-Klinik Erlangen (Direktor Prof. Dr. N. HENNING). Krankenhaus St.-Rochus-Stift Bad Mergentheim (Chefarzt Prof. Dr. H. KINZLMEIER). Versorgungskrankenhaus Bayreuth (Med.-Rat Dr. M. STELZEL). Für gewährte Einsichtnahme in Krankenblätter und Auskunft über klinische Daten und Befunde sei an dieser Stelle gedankt.

C. Vorliegen von Gallezyclindern bzw. -thromben

D. KUPFFERSche Sternzellen

- a) Schwellung (Schw.)
- b) Art der Vermehrung, herdförmig oder diffus
- c) Pigmente

E. Periportales Feld (Glissonsche Scheide)

- a) Breite
- b) Begrenzung
- c) Zellgehalt
- d) Art der Zellen, mesenchymal, Leukozyten
- e) Fasergehalt
- f) Pigmente

Die einzelnen Untergruppen unterteilten wir nochmals in drei Grade der Ausprägung (in der Tabelle der 1., 2. und 3. Säule entsprechend):

Geringgradig, mittelstark und stark ausgeprägt.

Die Weite der Sinusoide wird mit

eng, mittel und weit,

die Breite des periportalen Feldes mit

normal (n), mittel (m) und breit (b),

die Begrenzung des periportalen Feldes mit

scharf (s), mittel (m) und unscharf (u)

angegeben (jeweils den 3 Säulen in der Tabelle entsprechend).

Bei den Pigmenten achteten wir auf drei Arten

- 1. Gallepigment (G)
- 2. Lipofuszin (L)
- 3. Eisenpositives Pigment (E).

Bei der Auswertung der Präparate zeigte sich, daß aus Größenunterschied, Vakuolen und Schrumpfung der Kerne keine Aussage über das Stadium der Krankheit gemacht werden kann. Man findet innerhalb der verschiedenen Phasen sowohl gleiche als auch unterschiedliche Kernformen. Beim Fehlen jeglicher Korrelation wurde somit auf die Wertung von Varianten der Kernalteration verzichtet.

Vom Gesamtmaterial der Leberzyklinder wurden diejenigen ausgewählt, die von Patienten stammten, bei denen nach der klinischen Diagnose oder Anamnese eine Hepatitisinfektion vorlag, oder bei denen die klinischen Symptome einer chronischen Hepatitis bestanden. Insgesamt wurden die Punktate von 276 Patienten ausgewertet. Bei 50 Patienten lagen mehrere Gewebszyklinder vor, entsprechend einer morphologisch objektivierten Verlaufskontrolle, so daß insgesamt 370 Punktate zur Verfügung standen.

63 Punktate von 61 Patienten wurden wegen mangelhafter anamnestischer Angaben oder klinischer Befunde nicht berücksichtigt. Endgültig beurteilt wurden mithin 307 Punktate von 215 Patienten, bei denen eine lückenlose Anamnese vorlag und die klinische Diagnose durch entsprechende Befunde gesichert erschien.

Die Einteilung des Punktionsmaterials erfolgte in 6 Gruppen:

- 1. Akute Hepatitis
- 2. Subakute Hepatitis
- 3. Subchronische Hepatitis
- 4. Restzustand nach Hepatitis
- 5. Chronische Hepatitis
- 6. „Reaktive Hepatosen“.

Zur 6. Gruppe wurden die Punktationen gezählt, die sich in die 5 zuvor genannten nicht einordnen ließen und bei denen sich in der Anamnese oder im klinischen Befund kein Anhalt für eine abgelaufene Hepatitis oder eine chronische Hepatitis fand.

Ergebnisse

Im folgenden sind die Untersuchungsergebnisse in einer graphischen Darstellung zusammengefaßt.

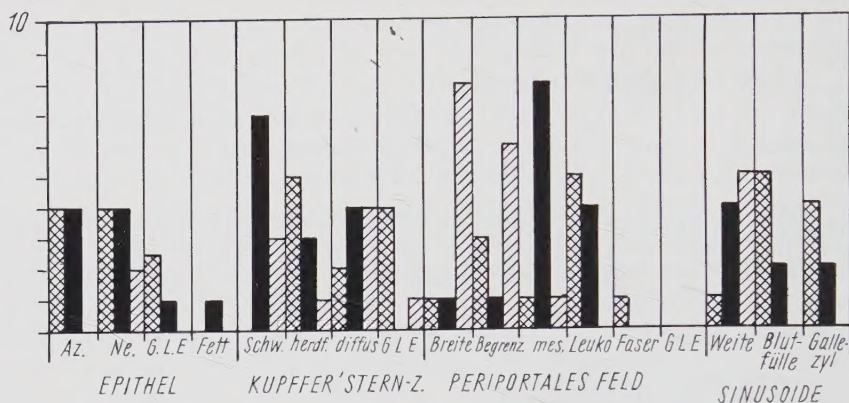


Abb. 1 Akute Hepatitis

Diese Gruppe umfaßt die Punktate von 10 Patienten. Der charakteristische Befund ist die Einzelzell- und Gruppennekrose wechselnder Intensität und wechselnden Ausmaßes. Während Gallepigment in den Zytoplasmen der Leberepithelien selten nachweisbar ist, wird in der Mehrzahl der Fälle eine mittel bis stark ausgeprägte Azidophilie der Parenchymzellen beobachtet. Die Sinusoide sind vorwiegend mittelweit bis weit gestellt, die Lichtungen enthalten Erythrozyten. Sogenannte Gallezylinder oder -thromben finden sich in der Mehrzahl der Punktate. Eine mittelstarke bis starke Schwellung der KUPFFERSchen Sternzellen, die teils diffus, teils herdförmig vermehrt sind, charakterisiert weiterhin das Bild der akuten Hepatitis. Lediglich in 4 Fällen liegt eine Gallenpigmentspeicherung in Sternzellen vor; in einem Fall ist eisenpositives Pigment nachweisbar. Die verbreiterten periportalen Felder weisen besonders bei fortgeschrittenen Fällen eine unscharfe Begrenzung zur Läppchenperipherie auf. Ihr Zellgehalt setzt sich hier sowohl aus mesenchymalen Elementen als auch aus neutrophilen und eosinophilen Leukozyten zusammen. Erstere scheinen zu überwiegen.

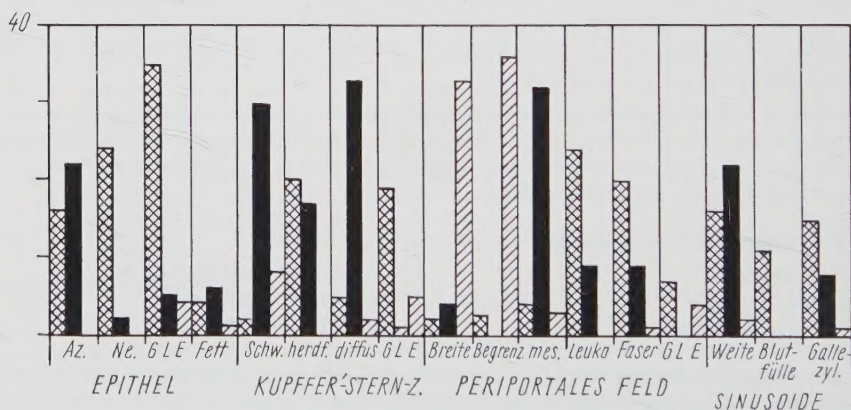
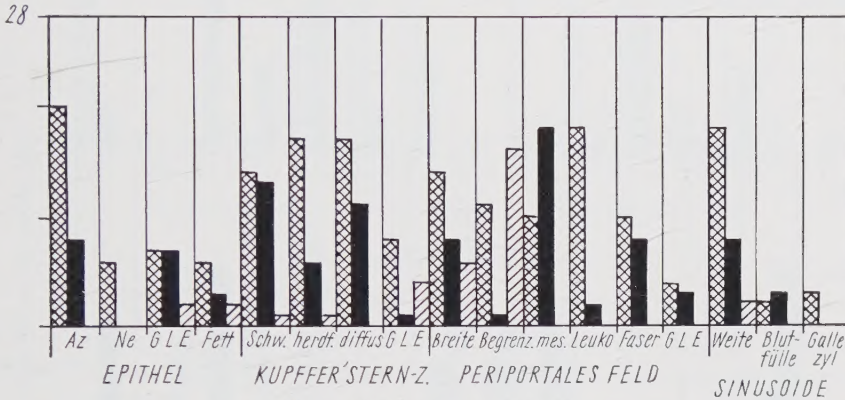
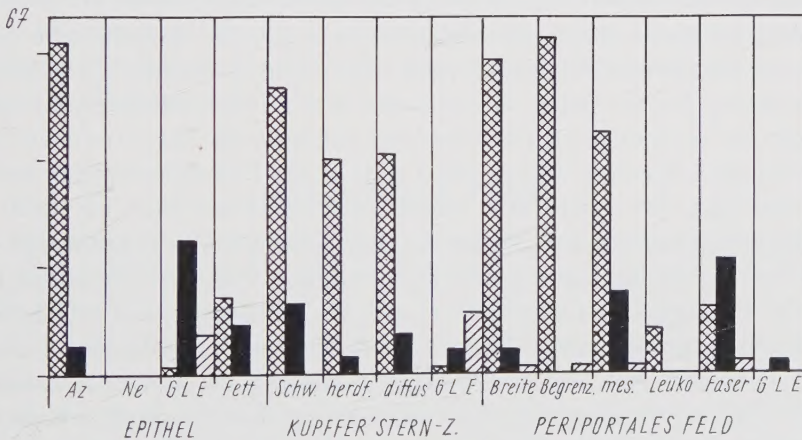


Abb. 2 Subakute Hepatitis

Von dieser Erkrankungsphase standen 40 Leberzylinder zur Beurteilung zur Verfügung. In diesem Stadium der Hepatitis ist das morphologische Bild durch eine Intensitätszunahme aller für die akute Phase charakteristischen Veränderungen gekennzeichnet, wobei die Proliferation der Sternzellen mit im Vordergrund steht. Gallezylinder sind jetzt häufig nachzuweisen. Die Begrenzung der GLISSONSchen Scheide ist ausgesprochen verwaschen; ihr Zellgehalt ist im allgemeinen unverändert, wenngleich der Gehalt an neutrophilen Leukozyten geringer erscheint.



An 28 Biopsiezylindern wurde die Diagnose „subchronische Hepatitis“ gestellt. Die Rückbildungstendenz sowohl der parenchymatösen als auch der mesenchymal-retikulären Veränderungen wird deutlich. Epithelnekrosen sind zumeist nicht mehr nachweisbar. Gallezylinder werden selten gefunden. Nur in einzelnen Epithelien, häufig jedoch noch in KUPFFERSchen Sternzellen ist körniges Gallepigment nachweisbar. Die Schwellung der KUPFFERSchen Sternzellen besteht weiterhin, wenn auch nicht mehr in so deutlichem Maße. Die Breite des periportal Feldes nimmt ab, es ist zunehmend schärfer gegen die Läppchenperipherie abgegrenzt. Die Sinusoide sind vorwiegend eng.



In den 67 Punktaten mit der Diagnose „Restzustand nach Hepatitis“ ist die stark ausgeprägte Azidophilie zahlreicher Epithelien auffällig. Die KUPFFERSchen Sternzellen weisen nach wie vor deutlich eine Vermehrung auf. Die schmalen und gegen die Parenchymläppchen scharf abgegrenzten periportalen Felder sind zellarm. Leukozyten (eosinophile) werden selten angetroffen. Die Sinusoide sind in der Tabelle nicht aufgeführt. Sie sind bei allen Punktionszylindern eng und blutleer. Gallethromben sind nicht mehr nachweisbar.

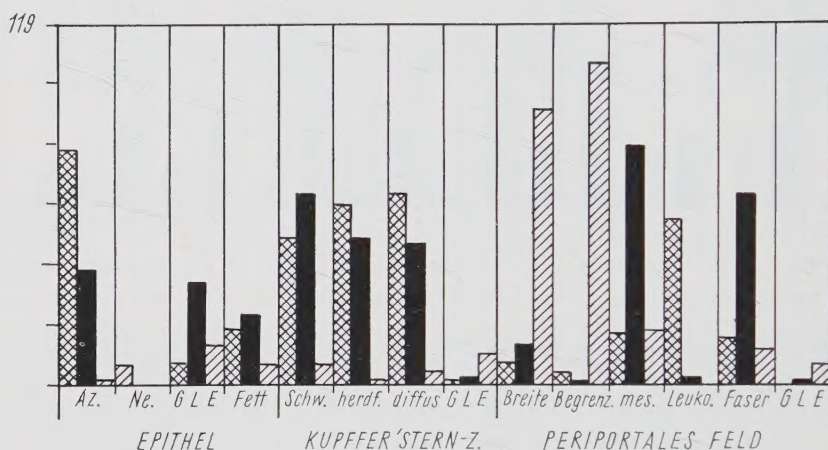


Abb. 5 Chronische Hepatitis

Die Zahl der Fälle mit der Diagnose „Chronische Hepatitis“ ist mit 119 die größte. Die Epithelien weisen zumeist keine Besonderheiten auf. Die Hauptbefunde sind an den KUPFFERSchen Sternzellen und am periportalen Feld zu erheben. Die Schwellung und Vermehrung der Sternzellen sowohl herdförmig als auch diffus ist sehr deutlich ausgeprägt. Die periportalen Felder sind breit und ausgesprochen verwaschen gegen die Leberläppchen begrenzt. Häufig zeigen sich in die Läppchenperipherie vordringende Zellstränge. Der Fasergehalt, insbesondere kollagener Züge, ist erhöht. Daneben beherrschen mesenchymale Zellen das Bild. Eosinophile Leukozyten sind, wenn auch meist sehr vereinzelt, immer wieder zu finden. Bei 4 Fällen von chronischer Hepatitis wurde ein akuter Schub diagnostiziert. (In der Tabelle nicht mit aufgenommen.) Als Kriterium fanden sich neben den schon beschriebenen Merkmalen der chronischen Hepatitis Epithelnekrosen und Gallepigmentspeicherung im Epithel, KUPFFERSchen Sternzellen und in den Zellen des periportalen Feldes. Zugleich zeigte sich ein Überwiegen von Leukozyten unter den Zellelementen der GLISSONschen Scheide.

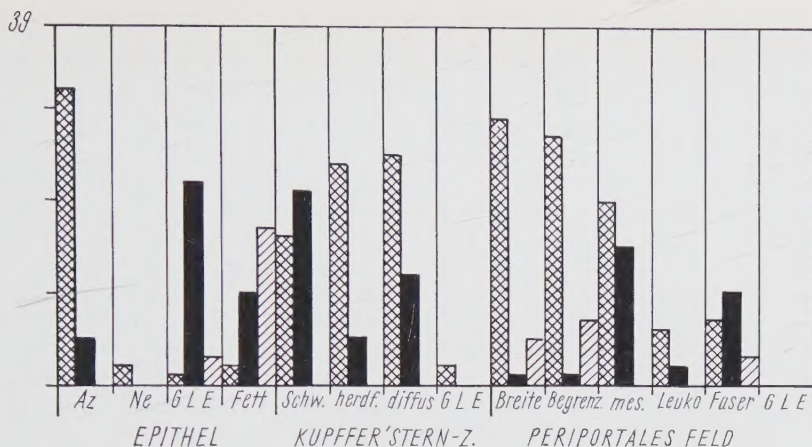


Abb. 6 Reaktive Hepatosen

39 Punktate von 27 Patienten waren „nicht rubrizierbar“. Es konnten weder in der Anamnese noch in klinischen Befunden Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Hepatitis erhoben werden. Es sind dies Punktate von Patienten, die wegen allgemeiner Krankheitszeichen wie Nervosität, Kopfschmerzen, rasche Ermüdbarkeit, unspez. Infekt oder wegen Erkrankungen der Gallenwege, des Magendarmkanals und des Pankreas in stationärer Behandlung standen. Bei Durchsicht der histologischen Präparate ließen sich jedoch 28 Punktate von den übrigen trennen. Sie alle zeigten neben sonst unauffälligen Befunden eine unterschiedlich intensive Verfettung der Epithelien und eine Aktivierung des retikulo-endothelialen Systems. Die periportalten Felder waren bei den meisten Patienten normal breit und scharf begrenzt. Die KUPFFERSchen Sternzellen waren nur in 2 der 28 Fälle verfettet. Das morphologische Bild der resistierenden 11 Patienten war uncharakteristisch. Lediglich die KUPFFERSchen Sternzellen zeigten eine Schwellung und Vermehrung. Eine zelluläre Reaktion der periportalten Felder ließ sich bei den meisten Kranken nicht beobachten. In den Epithelien war mitunter eisenpositives Pigment nachweisbar.

Besprechung der Befunde

Die Schwierigkeit der Abgrenzung der chronischen Hepatitis vom Phasenbild der abklingenden Hepatitis liegt zunächst in der Tatsache begründet, daß das „Augenblicksbild“ des histologischen Schnittes weder eine sichere Aussage über die formale Genese noch über die prospektiven Potenzen des am Leberzylinder zu erhebenden Befundes erlaubt. Diese in der morphologischen Forschung sich ganz allgemein stellende Problematik trifft für die in Rede stehenden Veränderungen in verstärktem Maße zu. Gewiß ist bei manchen Patienten durch mehrmalige Punktion eine „Längsschnittbe-

trachtung“ im Sinne einer Verlaufskontrolle möglich, doch bleibt, wie der eingangszitierte Satz aus dem pathologisch-anatomischen Lehrbuch erkennen läßt, eine Unsicherheit in der Interpretation des Zustandsbildes als Krankheitsphase oder als morphologisches Äquivalent einer Erkrankung *sui generis*.

Die chronische Hepatitis als „ein in sich geschlossenes, morphologisch wohl definiertes Krankheitsbild“ (WEPLER) (2) war sowohl von morphologischer als auch von klinischer Sicht bis vor kurzem noch fast unbekannt. Vor allem KALK (3), WILDHIRT (4) und WEPLER (2, 5) trugen in letzter Zeit jedoch viel zur Aufklärung dieser Erkrankung bei. Sie wiesen darauf hin, daß die chronische Hepatitis nur in einem gewissen Prozentsatz der Krankheitsfälle Folgezustand einer akuten ikterischen Hepatitis ist (WEPLER 59%). Bei unseren eigenen Patienten war in 49% anamnestisch eine akute Hepatitisinfektion nachweisbar. Auch unter Berücksichtigung der klinisch mitunter schwer zu erfassenden anikterischen Hepatitis, deren Häufigkeit in der Literatur zwischen 7 und 40% (3, 6) angegeben wird, bleiben Krankheitsfälle chronischer Hepatitis, deren Ursachen nicht bekannt sind. Für diese Erkrankungsform hat sich in Parallele zu entzündlichen Prozessen an anderen Organen der Begriff der „primär chronischen Hepatitis“ durchgesetzt. Mithin ergab sich zwangsläufig eine Aufteilung der chronischen Hepatitiden (2) in

1. Chronische Hepatitis als Folge der akuten Hepatitis

- a) ohne oder mit kurzem Intervall
- b) mit langem Intervall.

2. Primär chronische Hepatitis.

Bei unseren Patienten mit der Diagnose „Chronische Hepatitis“ waren es 40%, die der primär chronischen Form zugeordnet werden konnten. Bei der Beurteilung der Pathogenese der chronischen Hepatitis und mithin ihrer Einteilung in die beiden oben genannten Formen wird man zunächst der Symptomatik und den klinischen Befunden das Primat einräumen müssen. Der histologische Befund erlaubt eine sichere Abgrenzung zumeist nur beim Vorliegen mehrerer in gewissen zeitlichen Abständen gewonnener Punktionszylinder; denn allein auf Grund des Nachweises der Übergangs- oder Vorphase der chronischen Hepatitis wird ihre pathogenetische Spezifizierung möglich sein. Die Kenntnis der Phasenbilder im Verlauf einer akuten Hepatitis ist somit unabdingbare Voraussetzung für die Beurteilung und Wertung des morphologischen Befundes einer chronischen Hepatitis.

Die im Verlauf einer Hepatitis an der Leber zu erhebenden histologischen Befunde sind im wesentlichen durch den Intensitätswechsel der Strukturalteration am Parenchym, also an der Leberzelle, am retikulären Zellsystem (KUPFFERSche Sternzellen) und an der GLISSONSchen Scheide bzw. dem periportalen Feld gekennzeichnet. Während im Beginn der Erkrankung bis zum klinischen Höhepunkt mit dem Symptom des vollentwickelten Ikterus die parenchymatösen Veränderungen mit Einzelzell- und Gruppennekrosen ganz im Vordergrund stehen (Abb. 7), tritt im weiteren Verlauf die retikulär-mesenchymale Zellproliferation mehr und mehr in Erscheinung (Abb. 8). Sie besteht am längsten, oft mehrere Wochen über die klinische Heilung hinaus (1, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16) (Abb. 3).

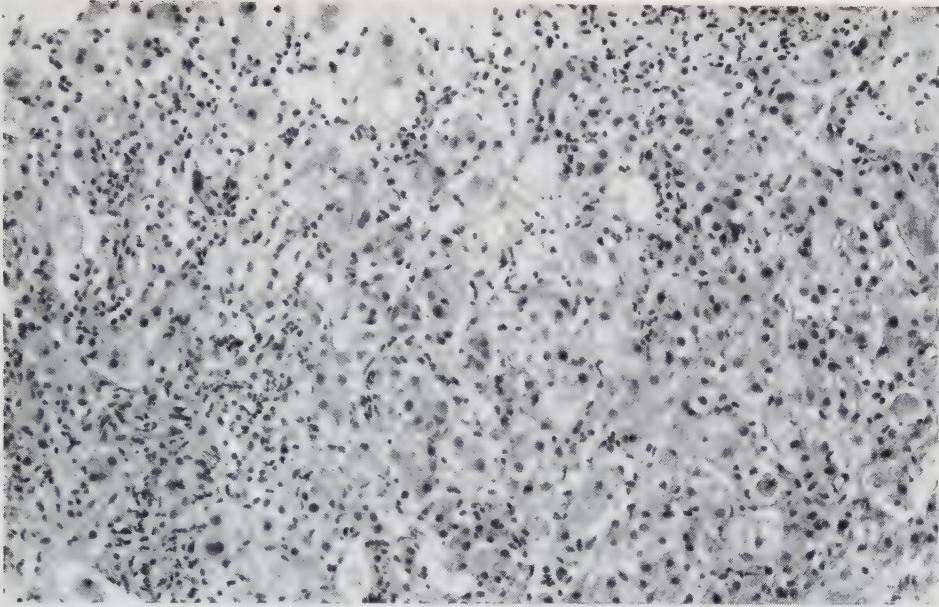


Abb. 7 Subakute Hepatitis: Zellnekrosen und diffuse Sternzellproliferationen (10 Tage nach Auftreten des Ikterus).

Die auf Grund dieses Verlaufes vorgenommene Stadieneinteilung (12) in

1. Frühstadium,
2. Stadium der ausgebildeten Erkrankung,
3. Stadium der abklingenden Erkrankung,
4. Restzustände

entspricht den *morphologischen* Verlaufsformen, wie sie uns bei anderen Entzündungsprozessen geläufig sind. Den klinischen Gegebenheiten wird eine solche Einteilung bei vielen Patienten jedoch nicht gerecht. So konnten wir beim Versuch einer Korrelation des histologischen Befundes mit dem klinischen Bild häufig eine Diskrepanz insofern feststellen, als insbesondere das histologische Stadium der abklingenden Erkrankung nach KÜHN nicht dem subakuten Stadium unserer Klassifizierung bei Berücksichtigung des klinischen Verlaufes entspricht. Diese Tatsache bewog uns, auch für den histologischen Befund die mehr klinisch orientierten Termini „akut, subakut, subchronisch“ zu verwenden. Zwangsläufig ergaben sich jedoch daraus gewisse Unterschiede zu Befunden, die in der Literatur für die einzelnen Stadien der Hepatitis als charakteristisch bezeichnet sind. Dieses trifft insbesondere für die von uns als subakut und subchronisch gekennzeichneten Stadien zu. Das subakute Stadium zeigt histologisch ein voll ausgebildetes Krankheitsbild, während das subchronische der abklingenden Hepatitis entspricht. Da derartige Diskrepanzen nicht grundsätzlicher Art sind, sondern lediglich einer gewissen Phasenverschiebung entsprechen, dürfte diese „Willkür“ nicht

schwer wiegen, zumal sie, wie unsere Vergleiche mit klinischen Befunden eindeutig erkennen lassen, den klinischen Belangen entgegenkommt. Das Stadium „Rest nach Hepatitis“ gilt dagegen als Bezeichnung eines rein morphologischen Befundes, da hier die Hepatitis nach klinischen Gesichtspunkten als ausgeheilt angesehen werden kann.

Schlüsselt man nun das morphologische Phasenbild nach der Zeit auf, die zwischen Beginn der Erkrankung und der Punktion liegt, so zeigen sich erhebliche Unterschiede in der Länge des Intervalls. So war eine akute Hepatitis bis zum 10. Tag nach Ausbruch des Ikterus zu diagnostizieren. In der als subakut bezeichneten Phase kann man

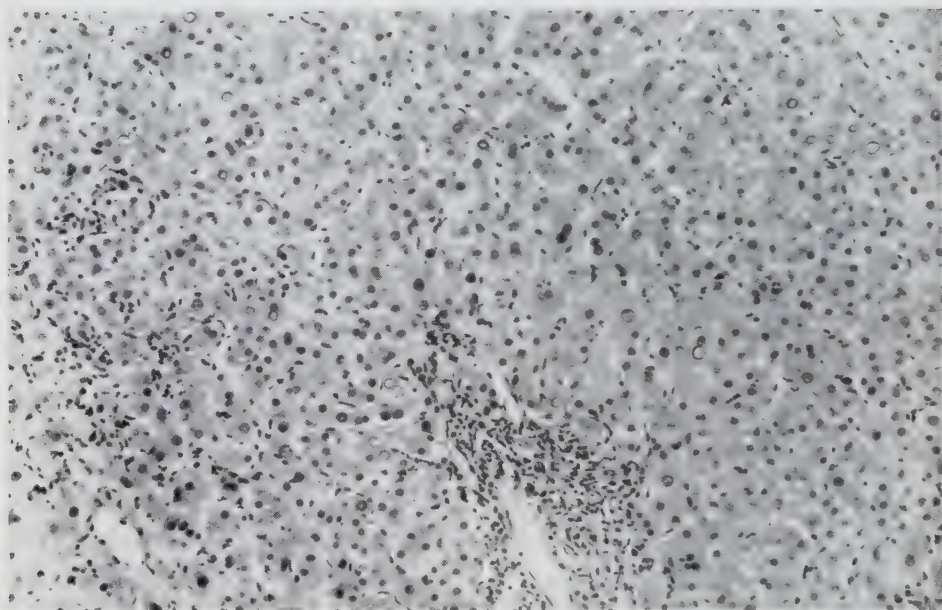


Abb. 8 Subchronische Hepatitis: Vorwiegend herdförmige Sternzellproliferation, nur noch mäßige Verbreiterung des scharf begrenzten periportal Feldes.

die typischen Befunde bis etwa zur 8. Woche nach Auftreten des Ikterus beobachten. Die meisten Punktate dieser Gruppe stammen aus der 6. Woche nach Krankheitsbeginn. Es ist verständlich, daß eine sichere Abgrenzung einzelner Phasen mitunter nicht möglich ist und die Zuordnung zu einem bestimmten Phasenbild Schwierigkeiten bereitet. Besonders trifft dies für die Korrelation der Zeitspanne bei subakuter und subchronischer Hepatitis zu. Von letzterer stammen die Punktate vorwiegend aus der 4. bis 9. Woche nach Erkrankungsbeginn. Lediglich 3 Punktate nach der 9. Woche wurden in die Gruppe der subchronischen Hepatitis eingereiht. Hier zeigt sich jedoch deutlich ein Übergang zum Phasenbild „Rest nach Hepatitis“. Der für eine durchgemachte Hepatitisinfektion typische Befund der Restknötchen ist monate- und jahrelang nach klinischer Abheilung nachweisbar (3, 7, 12). So ließen 2 unserer Patienten mit anamnestic gesicherter Hepatitis vor 10 und 18 Jahren deutlich Veränderungen im Sinne eines „Restzustandes“ erkennen; bei der Wertung solcher Befunde als Hepatitisfolge

sollte man jedoch Zurückhaltung üben und in Erwägung ziehen, ob die Sternzellproliferation nicht auch Ausdruck einer extrahepatischen Erkrankung sein kann.

Ist für die Verlaufsstadien der akuten Hepatitis gleichsam der Übergang der Alteration vom Parenchym zum retikulär-mesenchymalen Grundgerüst zumindest hinsichtlich der Intensität in zeitlicher Folge charakterisiert, so zeigen sich bei der chronischen Hepatitis die am stärksten ausgeprägten Veränderungen a priori am periportalen Feld und den KUPFFERSchen Sternzellen. Befunde an Leberepithelien treten ganz zurück und stellen sich zumeist nur durch eine gewisse Irregularität der Zellbalken dar. So ist die GLISSONSche Scheide verbreitert und unscharf gegen die Läppchenperipherie begrenzt (Abb. 10). Die Verbreiterung resultiert aus einer Vermehrung kollagener Fasern, die

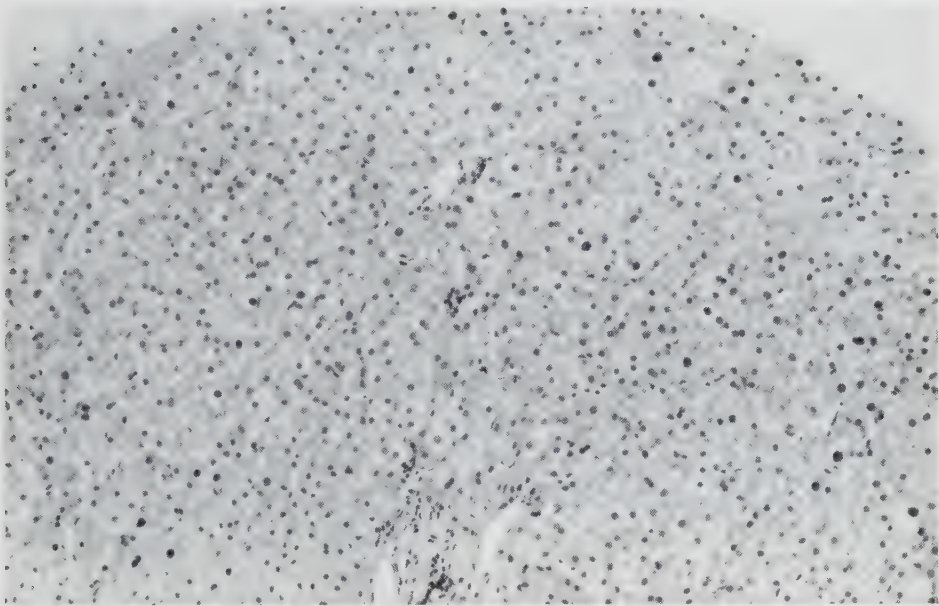


Abb. 9 Restzustand nach Hepatitis: Zellarmes, schmales, scharf begrenztes periportales Feld (unterer Bildrand), „Restknötchen“ (Bildmitte).

in Begleitung von Rundzellen die Grenzen des GLISSONSchen Dreieckes verlassen und zentralwärts ziehen (4, 12). Die KUPFFERSchen Sternzellen zeigen eine Schwellung, Mobilisation und Proliferation (2, 3, 4, 10, 11, 12, 14, 15).

Unternimmt man den Versuch, dieses morphologische Bild auf den zeitlichen Ablauf abzustimmen, so stellen sich in einem weitaus größeren Maße als bei den Phasenbildern der akuten Hepatitis Schwierigkeiten ein. Wohl können morphologische Verlaufskontrollen Aufschluß über die Entwicklung einer sekundär chronischen Hepatitis als unmittelbarer Folgezustand einer akuten Hepatitis geben, doch für die primär chronische Hepatitis mit ihrem zweifellos symptomarmen Anfangsstadium ist der Zeitfaktor zur pathogenetischen Abklärung unbrauchbar. Dementsprechend beziehen sich die in der Literatur angegebenen Zeitmaße auf die sekundär chronischen Hepatitiden.

So verstehen DE GROOTE und Mitarb. (17) unter chronischer Hepatitis eine länger als 4 Monate bestehende Hepatitis. Es müßten jedoch zur Ausbildung einer chronischen Form noch belastende Faktoren wie höheres Alter, Tbc oder andere Infektionen, Alkoholabusus, alimentäre Dystrophie a. u. hinzutreten (2, 4). Eine chronische Hepatitis kann nach Ansicht einiger Autoren über Jahre bestehen, ohne daß sich dabei eine Tendenz zur Abheilung oder zur Zirrhosebildung zeigt (3, 4, 14). KALK und Mitarb. (4) beobachteten zwischen akuter Hepatitis und dem Manifestwerden einer chronischen Form eine Latenz von 15 Jahren. WEPLER (2) berücksichtigte Fälle mit bis zu 43 Jahren zurückliegender Gelbsucht.

Bei den eigenen Untersuchungen wurde eine chronische Hepatitis frühestens nach 4 Monaten nach der akuten Phase diagnostiziert. Die größte Latenzzeit lag bei 17 Jahren zwischen akutem und chronischem Stadium. Beim Vorliegen derartiger großer Zeitintervalle zwischen der anamnestisch erfaßten akuten Hepatitis und der morphologisch diagnostizierten chronischen Hepatitis erhebt sich die Frage nach der Berechtigung der Annahme eines sekundär chronischen Prozesses. Vom histologischen Befund allein ist diese Frage sicher nicht zu beantworten, denn im Hinblick auf den zuvor aufgezeigten Ablauf des entzündlichen Prozesses mit dem Abklingen der Parenchymalteration und der Intensitätszunahme der Veränderungen am retikulär-mesenchymalen Gewebe im Verlauf der akuten Hepatitis wird das chronische Stadium – die sekundär chronische Hepatitis – morphologisch identisch mit der primär chronischen Hepatitis sein. Beiden Formen ist als besonderes histologisches Kriterium die Sternzellproliferation wie die zelluläre Reaktion im periportal Feld gemeinsam. Für die Abgrenzung hat allein der klinische Befund bzw. die Anamnese Gewicht. Bei der histologischen Diagnose muß also auf das pathogenetische Beiwort „primär“ oder „sekundär“ verzichtet werden.

Eine andere Frage ist die der pathogenetischen Wertung der Sternzellproliferation. Ist sie das Reaktionsprodukt des Parenchymunterganges oder beruht die Aktivierung der Sternzellen auf direkter Einwirkung des Hepatitisvirus? Die Antwort auf diese Frage ist auch für unsere Problemstellung von Bedeutung. Für die Annahme eines reaktiven Prozesses sprechen die Phagozytoseeigenschaften der KUPFFERSchen Sternzellen (1, 7, 13, 18). So betont E. MÜLLER (18) und auch SIEGMUND (13), daß eine herdförmige Vermehrung der „Endothelien“ am häufigsten in der Umgebung von geschädigten Zellen zu beobachten ist. KÜHN (12) glaubt, daß beide Faktoren eine retikulo-endotheliale Reaktion hervorrufen, nämlich erstens eine spezifische Reizwirkung des Erregers auf endotheliale Elemente, was eine Steigerung der normalen Schutzfunktion der KUPFFERSchen Sternzellen bedeutet und zweitens eine unspezifische Anregung durch den Untergang von Leberzellen. KETTLER (1) ist dagegen der Auffassung, daß „eine Proliferation des Mesenchyms (besonders der KUPFFERSchen Sternzellen) eine selbständige Reaktion darstellt“. Im Gegensatz zur letzteren Annahme sprechen unsere Befunde bei der primär chronischen Hepatitis und besonders bei den reaktiven Hepatosen für eine unspezifische Stimulierung des Sternzellsystems infolge Untergangs von Leberzellen. Im gleichen Sinne könnten die auffallend häufig nachweisbare Azidophilie von Leberepithelien in unserer Diagnosegruppe „Rest nach Hepatitis“ sowie die über einen längeren Zeitraum persistierende Proliferation der KUPFFERSchen Sternzellen nach Überstehen einer akuten Hepatitis gewertet werden. Als Konsequenz dieser Annahme ergäbe sich für die Diagnose einer chronischen Hepatitis, daß die Sternzellproliferation wohl als wesentlicher Teilfaktor des histologischen Bildes, jedoch nicht als spezifisches Substrat der chronischen Hepatitis gilt.

Wenn zuvor mehrmals betont wurde, daß die Parenchymalteration das Kriterium vorwiegend der akuten Phase einer Hepatitis ist, so steht diese Feststellung in einem gewissen Gegensatz zu unseren Untersuchungsergebnissen mit dem Nachweis azidophiler Leberepithelien in allen Diagnosegruppen. Dieser Widerspruch ist u. E. aber nur scheinbar und resultiert aus der Annahme, daß die Zellnekrose identisch mit dem Phänomen der Azidophilie des Zytoplasmas der Leberzelle ist. Wenn auch nicht geleugnet werden soll, daß die stärkere Anfärbbarkeit des Zytoplasmas und die damit häufig verbundene Schrumpfung und Verdichtung des Kernes einer Nekrobiose entspricht, so

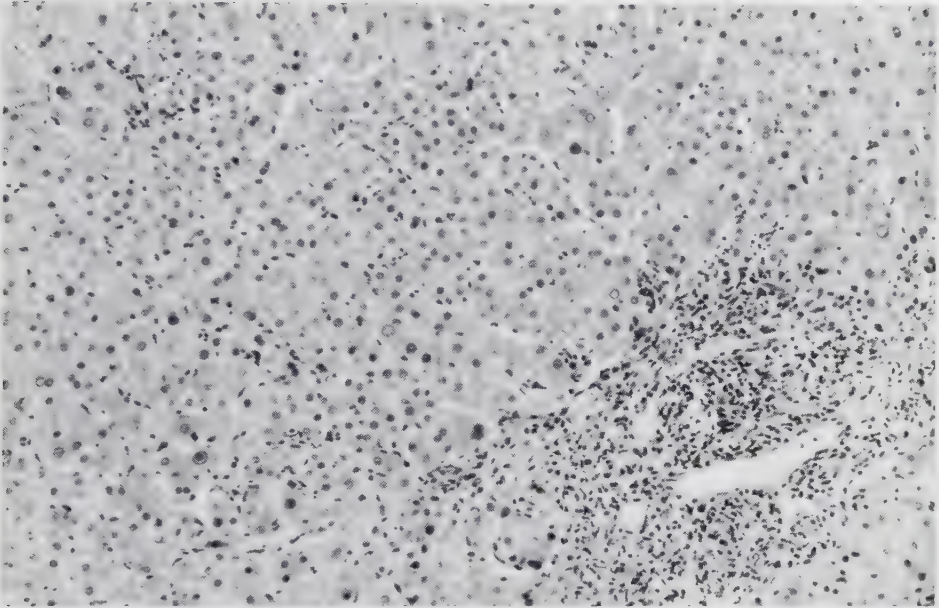


Abb. 10 Chronische Hepatitis: Teils herdförmige, teils diffuse Sternzellproliferation, breites, zellreiches periportales Feld; unscharfe Begrenzung zur Läppchenperipherie.

muß wohl doch hervorgehoben werden, daß den in der akuten Phase der Hepatitis zu beobachtenden Zellnekrosen pathogenetisch gesehen ein anderer Prozeß zugrunde liegt. Vielleicht spielt die Intensität der zellschädigenden Noxe hinsichtlich der Ausprägung der Zellalteration eine Rolle; sicher ist aber, daß nicht eine spezifische Noxe (z. B. das Hepatitisvirus) für den nekrobiotischen Zellprozeß allein verantwortlich gemacht werden kann. In diesem Sinne ist wohl auch die Auffassung von Bock und Mitarb. (10) zu interpretieren, die die Azidophilie des Zytoplasmas als charakteristische, aber nicht spezifische Frühveränderung bei Hepatitis ansehen. So könne die Azidophilie auch hervorgerufen werden durch andere Noxen wie Hypoxämie oder andere Virusinfektionen. Daß es sich bei azidophilen Zellen um „geschädigte, langsam zugrunde gehende“ Zellen (18) handelt, ist wohl ebenso unbestritten wie die Tatsache, daß die Zellalteration auch Ausdruck einer physiologischen Abnutzung sein kann (19). Welche Faktoren bei der chronischen Hepatitis diese Azidophilie hervorrufen, ist bislang nicht hinreichend

geklärt. Eine direkte – unterschwellige – Viruseinwirkung bei chronischer Hepatitis kann sicher nicht allein als Erklärung gelten, da chronische Erkrankungen, hervorgerufen durch Viren, nicht bekannt sind. Bei sekundär chronischer Hepatitis halten es einige Autoren für möglich, daß das Hepatitisvirus noch unmittelbaren Einfluß hat. Es müßten jedoch noch andere, zusätzlich schädigende Faktoren, wie Alkoholabusus, interkurrente Infekte, Mangelernährung, Diätfehler, Konstitution u. a. vorhanden sein (20, 21, 22, 23).

Für die uns interessierende Frage nach histologisch faßbaren Kriterien der chronischen Hepatitis ergibt sich nach diesen Erörterungen die Folgerung, daß dem Befund der Azidophilie von Leberepithelien kein wesentlicher diagnostischer Wert beigemessen werden kann.

Ebenso lassen unsere Untersuchungsergebnisse erkennen, daß lediglich dem Gallenpigment sowohl als intrazelluläre Ablagerung wie auch als „Gallethromben“ in der akuten und subakuten Phase der Hepatitis eine diagnostische Bedeutung zukommt.

Als diagnostisch verwertbare Kriterien hinsichtlich unserer Fragestellung verbleiben mithin lediglich Veränderungen am retikulär-mesenchymalen Gewebe. Dabei gilt für die Diagnose der chronischen Hepatitis die unabdingbare Voraussetzung, daß die Alteration tatsächlich *retikulär-mesenchymal* ist, d. h. sowohl das periportale Feld wie auch die Sternzellen in den Proliferationsprozeß mit einbezogen sind. Ist nur *eine* der Gewebekomponenten betroffen, z. B. allein die GLISSONSche Scheide, so muß eher an einen reaktiven Prozeß entsprechend einer lymphoplasmazellulären „Hepatitis“ oder eine Cholangitis gedacht werden. Zeigt sich eine vorwiegend das Sternzellsystem betreffende Proliferation, wird eine reaktive Hepatose oder ein Restzustand nach Hepatitis (entsprechend unserer Gruppendiagnosen) vorliegen. Den reaktiven Hepatosen kommt in der morphologischen Diagnostik insofern größere Bedeutung zu, als ihre klinische Symptomatik vielfach der der chronischen Hepatitis ähnlich ist. So findet man in der Literatur Hinweise, daß bei extrahepatischen Krankheiten das periportale Feld und das Sternzellsystem mitreagieren (2, 10, 24). Besonders seien hier die chronische Gastritis, das Ulcus ventriculi und Affektionen der Gallenblase zu nennen. VOEGT (25) spricht von einer „intraazinären Hepatitis“ mit ganz ähnlichen Bildern wie bei der Virushepatitis.

Wir konnten aus der Gruppe der 39 von uns untersuchten Patienten bei 28 eine Verfettung der Leberepithelien neben einer Sternzellreaktion finden. Einige davon waren jedoch wegen Erkrankungen der Gallenblase in stationärer Behandlung. Bei diesen Patienten haben mit Wahrscheinlichkeit beide Faktoren zur Reaktion der KUPFERSchen Sternzellen geführt. Das periportale Feld zeigt meist nur eine Vermehrung der mesenchymalen Zellen. Einige Befunde entsprechen nahezu dem Bild einer chronischen Hepatitis. Jedoch auf Grund der Anamnese und klinischen Befunde konnte eine solche ausgeschlossen werden. Die Einbeziehung klinischer Befunde in die morphologische Diagnose wird durch diese Tatsache unterstrichen.

Veränderungen am periportalen Feld, als wesentlichstes Kriterium für die Abgrenzung einer abklingenden von der chronischen Hepatitis, sollen anhand von zwei charakteristischen Fällen noch einmal dargestellt werden:

Fall 1: Eine 51jährige Patientin erkrankte Mitte Mai 1960 an einer akuten Hepatitis. Die erste Leberpunktion entspricht dem Stadium der subakuten Hepatitis. Einen Monat später weist das periportale Feld deutlich eine Verminderung des Zellgehaltes bei regelrechter Breite und scharfer Begrenzung auf. Nach rund zweieinhalb Monaten war nur noch der Befund „Rest nach Hepatitis“ zu erheben.

Fall 2: Eine 47jährige Patientin erkrankte Ende Dezember 1959 an einer Hepatitis epidemica. Nach klinischer Heilung trat Mitte März 1960 plötzlich wieder ein Ikterus auf. Nach Abklingen dieses ikterischen Schubes bestanden klinisch Zeichen einer chronischen Hepatitis. Unsere erste Punktion stammt vom 5. 5. 1960. Weitere Biopsien wurden laufend vorgenommen. Die Punktion vom 17. 11. 1960 zeigte deutlich eine Pseudolobulibildung im Sinne eines Überganges in einen zirrhotischen Umbau.

Fassen wir unsere Untersuchungsergebnisse zu einem gleichsam diagnostischen Leitsatz zusammen, so ergeben sich als wichtigste Merkmale zur histologischen Abgrenzung einer abklin-

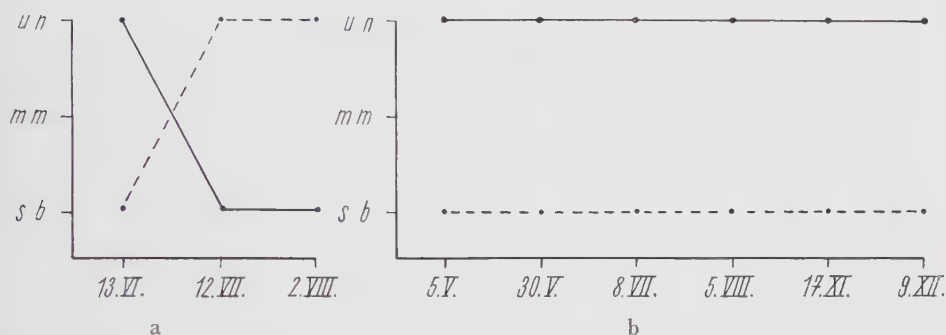


Abb. 11 Unscharfe Begrenzung (u —) sowie Verbreiterung (b —) des periportalen Feldes bei der ersten Punktion in beiden Fällen. Rückgang zur Norm bei abklingender, gleichbleibend bei chronischer Hepatitis.

genden Hepatitis von der chronischen Hepatitis *die Veränderungen am periportalen Feld und den KUPFFERSchen Sternzellen*. Beide Gewebskomponenten sind bei der *chronischen Hepatitis* in den Proliferationsprozeß in der Form einbezogen, daß die Sternzellen teils diffus, teils herdförmig vermehrt sind und die GLISSONschen Felder eine Zell- und Faservermehrung aufweisen bei unscharfer Begrenzung zur Läppchenperipherie infolge Einsprossung mesenchymaler Zellstränge. Das Phasenbild der *abklingenden Hepatitis* ist dagegen teils durch isolierte Sternzellproliferation (beim Restzustand nach Hepatitis) oder durch zusätzliche zelluläre Aktivierung im periportalen Feld, jedoch bei scharfer Begrenzung desselben, gekennzeichnet. Eine alleinige herdförmige Sternzellproliferation kann auch Ausdruck einer „reaktiven Hepatose“ sein.

Zusammenfassung

Anhand von 307 Leberpunktaten wurde versucht, eine Abgrenzung der chronischen Hepatitis vom Phasenbild der abklingenden Hepatitis morphologisch zu vollziehen.

Bei der Korrelation der klinischen und morphologischen Befunde im Krankheitsverlauf der Hepatitis wurde dem klinischen Bild das Primat eingeräumt und mithin eine Stadieneinteilung in akut – subakut – subchronisch vorgenommen. Dabei entspricht das subakute Stadium dem der ausgebildeten Erkrankung, während das subchronische mit der abklingenden Hepatitis identisch ist. Im Stadium „Rest nach Hepatitis“ kann die Krankheit klinisch als ausgeheilt angesehen werden. Die chronische Hepatitis ist als selbständiges Krankheitsbild zu werten.

Die dritte Diagnosegruppe wird als „reaktive Hepatose“ bezeichnet. Die hierbei zu beobachtende Sternzellproliferation wird auf extrahepatische Erkrankungen häufig mit der Entwicklung einer Leberepithelverfettung zurückgeführt. Die Klassifizierung der morphologischen Befunde zu den in Rede stehenden Diagnosegruppen erfolgte unter Berücksichtigung der Veränderungen am Leberepithel, des retikulären Systems, der periportalen Felder sowie der Sinusoide. Die Ergebnisse wurden in Tabellenform zusammengefaßt.

Die Frage, ob die Sternzellproliferation einer Reaktion auf eine Parenchymschädigung oder einer Reaktion auf direkte Viruseinwirkung entspricht, wurde diskutiert. Die Befunde, besonders der primär chronischen Hepatitis und der reaktiven Hepatosen, sprechen für eine unspezifische Stimulierung. Die Sternzellproliferation ist somit ein wesentlicher Teilfaktor des histologischen Bildes in der Diagnose der chronischen Hepatitis, jedoch kein spezifisches Substrat.

Azidophile Leberzellen als Ausdruck einer Nekrobiose wurden in allen Diagnosegruppen gefunden. Ein diagnostischer Wert hinsichtlich unserer Fragestellung ist diesen Veränderungen nicht beizumessen. Ebenso lassen Pigmentablagerungen – außer in der akuten Phase der Hepatitis – keine diagnostischen Schlüsse zu.

Wichtigste Merkmale zur histologischen Abgrenzung einer chronischen und einer abklingenden Hepatitis sind Veränderungen am Retikulum und am Bindegewebe der GLISSONschen Scheide. Finden sich die proliferativen Prozesse bzw. zellulären Reaktionen an den KUPFFERschen Sternzellen und am periportalen Feld kombiniert, so liegt eine chronische Hepatitis vor. Weist dagegen nur eine Gewebskomponente Veränderungen auf, handelt es sich um einen Restzustand nach Hepatitis oder um eine „reaktive Hepatose“.

Summary

With the help of the examination of 307 liver biopsies it was attempted to delineate morphologically chronic hepatitis from the picture of the healing hepatitis.

Whenever correlating clinical and morphological findings in the course of hepatitis the clinical picture was considered of prime importance and, therefore, a division into three stages was made as follows: acute – subacute – subchronic. The subacute stage corresponds to the fully developed disease while the subchronic stage is identical with a healing hepatitis. The stage named „resting stage after hepatitis“ means a clinically healed hepatitis. The chronic hepatitis is a disease entity in itself.

The third group of cases was named „reactive hepatosis“. The proliferation of KUPFFER cells observed in the last named condition is considered the result of extrahepatic diseases and the development of liver cell fatty change. The classification of the morphological findings amongst the discussed groups was done by describing the changes of the liver cells, of the reticular system, of the periportal fields and of the sinusoids. The results have been summarised and tabulated.

The question whether the KUPFFER cell proliferation is a reaction following on parenchymatous damage or a reaction produced by a direct virus action is discussed. The findings, particularly in cases of primary chr. hepatitis and of reactive hepatoses, point to a non-specific stimulation. The KUPFFER cell proliferation is, therefore, a part of the histological picture essential for the diagnosis of chr. hepatitis but not a specific feature.

Acidophilic liver cells, an expression of necrobiosis, could be found amongst cases of all groups diagnosed. These changes are not of diagnostic value. Equally, depositions of pigment allow diagnostic conclusions only during the acute phase of hepatitis.

The most important changes for the histological differentiation of chronic and healing hepatitis are to be found in changes of the reticulum and connective tissue of GLISSON's capsule. The presence of proliferative processes resp. cellular reactions of the KUPFFER cells combined with such changes in the periportal fields indicate the presence of a chr. hepatitis. The finding of changes in only one tissue component indicates the resting stage after hepatitis or the presence of a „reactive hepatosis“.

Résumé

Se basant sur l'étude de 307 ponctions du foie, les auteurs ont cherché à différencier au point de vue morphologique l'hépatite chronique de l'image de l'hépatite en décours.

En corrélation avec les modifications cliniques et morphologiques dans l'évolution de l'hépatite, les auteurs mettent l'image clinique au premier plan et répartissent les stades en: aigus, subaigus et subchroniques. Le stade subaigu correspond à une affection entièrement développée alors que le stade subchronique correspond à une hépatite en voie de décours. Dans le stade résiduel à la suite d'une hépatite, on peut considérer l'évolution morbide comme guérie au point de vue clinique.

L'hépatite chronique est à considérer comme une maladie en elle-même. Le troisième groupe de diagnostic est constitué par les hépatoses réactives. La prolifération des cellules étoilées qu'elles présentent est attribuée à l'action de maladies extra-hépatiques qui sont souvent accompagnées d'une dégénérescence graisseuse de l'épithélium du foie. La classification des modifications morphologiques des différents groupes de diagnostics évoqués est basée sur l'observation des modifications de l'épithélium hépatique et du système réticulaire des champs au voisinage des vaisseaux porte ainsi que des sinusoides. Les résultats sont exposés sous forme d'une table.

Les auteurs discutent la question de savoir si la prolifération des cellules étoilées correspond à une réaction d'une lésion du parenchyme ou à une réaction sur une action virale directe. Les altérations en particulier celles de l'hépatite chronique primaire et de l'hépatose réactive parlent pour une réaction non spécifique. La prolifération des cellules étoilées constitue ainsi un facteur important de l'image histologique dans le diagnostic de l'hépatite chronique. Il n'est toutefois pas spécifique.

Les cellules hépatiques acidophiles correspondant à l'expression d'une nécrobiose ont été trouvées dans chaque groupe du diagnostic. On ne peut donc leur attribuer aucune valeur au point de vue diagnostic. Il en est de même des dépôts de pigment à part dans la phase aigue de l'hépatite.

Les signes les plus importants pour la différenciation histologique d'une hépatite chronique et d'une hépatite en voie de décours sont les altérations du réticulum et du tissu conjonctif de la gaine de GLISSON. S'il existe des processus prolifératifs ou des réactions cellulaires des cellules étoilées de KUPFFER combinés dans la région périportale, il y a une hépatite chronique. Il n'y a par contre que des altérations des composantes tissulaires, s'il s'agit d'un status résiduel d'une hépatite ou d'une hépatose de réaction.

Resumen

A base de 307 punciones hepáticas se intentó desde el punto de vista morfológico delimitar la hepatitis crónica del cuadro de las distintas fases de la hepatitis con tendencia a la regresión.

Al correlacionar los hallazgos clínicos y morfológicos durante el curso patológico de la hepatitis se concedió la primacía al cuadro clínico, clasificando por consiguiente los diversos estadios como sigue: agudos, subagudos y subcrónicos. En esta clasificación, la fase subaguda corresponde a la afección en pleno desarrollo, mientras que la fase subcrónica es idéntica a la hepatitis que remite. Puede considerarse como curada clínicamente la enfermedad en la fase "residuo tras hepatitis". La hepatitis crónica ha de valorarse como cuadro morboso independiente. El tercer grupo diagnóstico se designa como "hepatosis reactiva". La proliferación de las células estrelladas que puede observarse en estos casos, se atribuye a afecciones extrahepáticas frecuentemente asociadas al desarrollo de una degeneración grasa del epitelio hepático. La clasificación de los hallazgos morfológicos de los grupos diagnósticos en cuestión se efectuó teniendo en cuenta las alteraciones a nivel del epitelio del hígado, del sistema reticular, de los campos periportales así como de los sinusoides. Los resultados obtenidos han sido reunidos en forma de tablas.

Si la proliferación de las células estrelladas corresponde a una reacción producida por una lesión del parénquima o a una reacción debida a una influencia vírica directa, ha sido objeto de discusión. Los hallazgos, particularmente de la hepatitis primitivamente crónica y de las hepatosis reactivas, hablan en favor de una estimulación inespecífica. Constituye, por lo tanto, la proliferación de las células estrelladas, un factor parcial importante del cuadro histológico para la diagnosis de la hepatitis crónica, no siendo, sin embargo, un substrato específico.

Como manifestación de una necrobiosis, en todos los grupos diagnósticos han sido encontradas células hepáticas acidófilas. En lo que a nuestro problema se refiere, un valor diagnóstico no se puede atribuir a estas alteraciones. Tampoco los depósitos pigmentarios – a excepción de la fase aguda de la hepatitis – permiten sacar conclusiones diagnósticas.

Las alteraciones en el retículo y en el tejido conjuntivo de la cápsula de GLISSON son las características más importantes para delimitar histológicamente la hepatitis crónica de una hepatitis en regresión. Si existen en forma combinada procesos proliferativos, resp. reacciones celulares en las células estrelladas de KUPFFER y en el campo periportal, entonces se trata de una hepatitis crónica. En cambio, si se presentan alteraciones solamente en una parte del tejido existe un estado residual tras hepatitis o una "hepatosis reactiva".

Schrifttum

1. Kettler, L. H.: In „Lehrbuch der spez. patholog. Anatomie“ (de Gruyter, Berlin 1958).
2. Wepler, W.: Die pathologische Anatomie der chronischen Hepatitis. Fortschr. der Gastroenterologie (Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1960).
3. Kalk, H.: Hepatitis und posthepatitische Leberkrankheiten. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 63 (1957), 177.
4. Kalk, H., E. Wildhirt: Probleme der chron. Hepatitis. Internist 4 (1960), 141.
5. Wepler, W.: Über posthepatitische Befunde am Leberpunktat. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 63 (1957), 282.
6. Ivanyi, I.: Icterus-Virushepatitis. Acta hepatol. 4 (1956), 285.
7. Axenfeld, H., K. Brass: Klinische und biopsische Untersuchungen über den sogenannten Icterus catarrhalis. Frankf. Zschr. Path. 57 (1942), 147.
8. Axenfeld, H., K. Brass: Über das postikterische Stadium, rezidivierende, chronische und anikterische Verlaufsformen der Hepatitis epidemica. Frankf. Zschr. Path. 59 (1947/48), 281.
9. Benda, L., E. Rissel, H. Tahler: Über aspirationsbiopsische Untersuchungen posthepatitischer Leberveränderungen. Virchows Arch. path. Anat. 322 (1952), 249.
10. Bok, K. H., E. MacClure, E. Langer, D. de Paolo: Ergebnisse biopsischer Leberuntersuchungen als Beitrag zur Hepatitis. Ärztl. Forschg. 15 (1961), 1.
11. Büchner, F.: Die Pathologie der unkomplizierten, reversiblen Virushepatitis. Schweiz. Zschr. Path. 16 (1953), 322.
12. Kühn, H. A.: Die formale Pathogenese der Hepatitis epidemica nach Untersuchungen an Leberpunktaten. Beitr. path. Anat. 109 (1947), 589.
13. Siegmund, H.: Veränderungen der Leber beim Icterus epidemicus. Virchows Arch. path. Anat. 311 (1944), 180.
14. Smetana, H. F.: The histologic diagnosis of viral hepatitis by needle biopsy. Gastroenterology 26 (1954), 612; zit. nach Acta hepat. 3 (1955), 31.
15. Thaler, H.: Über die Histologie und den pathomorphologischen Ablauf der Virushepatitis. Acta hepat. 4 (1956), 1.
16. Werthemann, A.: Pathologie der subakuten und chronischen Hepatitis mit Einschluß der endemischen, malignen Hepatitis. Schweiz. Zschr. Path. 16 (1953), 334.
17. De Groot, I., R. de Tieghe, G. Vanderstappen: Hepatite chronique. Acta gastroenterol. Belg. 21 (1958), 649; zit. nach Acta hepat.-splen. 6 (1959), 54.
18. Müller, E.: Die Hepatitis epidemica des Mittelmeerraumes. Beitr. path. Anat. 110 (1949), 264.
19. Kettler, L. H.: Untersuchungen über die Genese von Lebernekrosen auf Grund experimenteller Kreislaufstörungen. Virchows Arch. path. Anat. 316 (1949), 525.
20. Smetana, H. F.: Pathology of hepatitis. L. Schiff, Diseases of the Liver (Lippincott Co., Philadelphia 1956).
21. Shorow, V., Th. Keller: The diagnosis of hepatitis. Gastroenterology 19 (1951), 424.
22. Beckmann, K.: Probleme der chronischen Hepatitis. Dtsch. med. Wschr. 78 (1953), 1315.
23. Popper, H., F. Schaffner: Liver: Structure and function. (The Blakiston Division, McGraw-Hill Book Comp., New York 1957.)
24. Kahlstorf, A.: Untersuchungen über Infiltrate im periportal Bindegewebe der Leber. Beitr. path. Anat. 78 (1927), 512.
25. Voegt, H.: Leberveränderungen bei entzündlichen Erkrankungen der Gallenwege. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 63 (1957), 349.

Eingang des Manuskriptes bei der Redaktion: 15. 5. 1961

Anschrift der Verfasser: Professor Dr. med. K. ELSTER, Dr. med. D. WEICHMANN, Pathologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, Krankenhausstr. 8-10

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Priv.-Doz.Dr. med.K. Elster
für seine Ratschläge und für seine mir jederzeit
gewährte Unterstützung bei der Abfassung dieser
Arbeit meinen aufrichtigen Dank sagen.

